

LE

N° 317

PODOPHYLLUM PELTATUM

SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

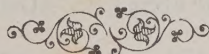
1^{er} août 1882

PAR

Pierre TARRIUS

Né à Baixas (Pyrénées-Orientales)

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1^{re} classe



MONTPELLIER

IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5
1882

PROFESSEURS

B. CAUVY (I. P. ) , professeur honoraire

PROFESSEURS AGRÉGÉS

MM. TH. MALOSSE ✕.
L. COURCHET.
N...

Secrétaire agent comptable: F.-J. BLAISE.

NOTA. — L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MES PARENTS

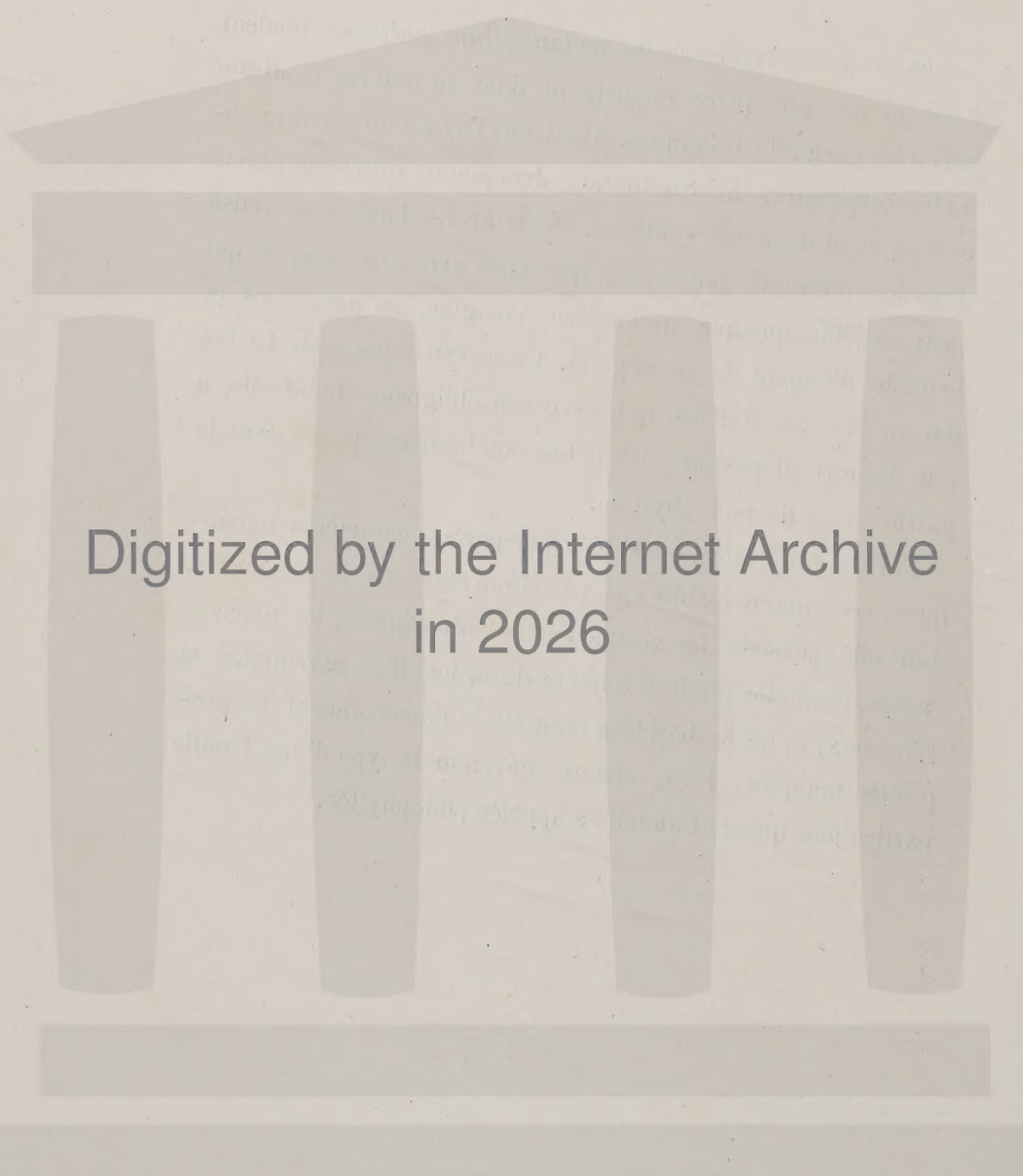
A MES MAITRES

A MES AMIS

P. TARRIUS

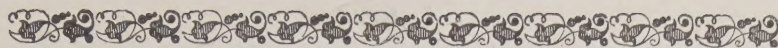
Les propriétés spéciales du *podophyllum peltatum* tendent à lui donner une place importante dans la matière médicale parmi les purgatifs drastiques. Aussi, sur l'avis d'un de nos excellents professeurs, M. Soubeiran, avons-nous pris cette plante comme sujet de notre synthèse. Nous avons largement puisé dans les différents documents que nous avons trouvés, et qui peuvent jeter quelque lumière sur l'origine, les propriétés et le mode d'emploi de ce végétal. Ce travail nous a été facilité par un de nos Maîtres, qui, avec son obligeance habituelle, a mis à notre disposition des notes nombreuses, prises dans la patrie même du *podophyllum*.

Par ses propriétés, aussi bien que par ses caractères botaniques, cette plante établit une transition entre les renonculacées, dont elle possède les vertus éméto-cathartiques ; les papavéracées, dont elle produit, à haute dose, les effets narcotiques et vénéneux, et les berbéridées dont elle a l'amertume et les propriétés toniques. Puis, elle est devenue le type d'une famille particulière que de Candolle a appelée podophyllée.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0104



LE

PODOPHYLLUM PELTATUM

ORIGINE BOTANIQUE

Nous emprunterons à l'histoire des drogues d'origine végétale de Lanessan, ce qui a trait à l'origine botanique du podophyllum.

Le podophyllum peltatum (Linné) est une herbe vivace qui croît dans les lieux humides et ombragés, sur la côte orientale de l'Amérique du Nord, depuis la baie d'Hudson jusqu'à la Nouvelle-Orléans et la Floride. Sa tige atteint environ 0,30 centimètres de haut, et porte une grande fleur blanche, solitaire, qui s'élève entre deux feuilles larges comme la main, composées de cinq à sept divisions cunéiformes, lobées et dentées au sommet. Le fruit est pulpeux, jaunâtre, de la grosseur d'un œuf de pigeon et un peu acide. On le mange parfois sous le nom de pomme de mai (*May Apple*). Les feuilles partagent les propriétés actives de la racine.

HISTORIQUE

D'après une notice du D^r Van den Corput, de Bruxelles, le podophyllum serait usité de temps immémorial par les Indiens des États du Sud, qui s'en servent comme cathartique et helminthagogue. Le podophyllum en raison même de ses propriétés énergiques, devint bientôt l'un des remèdes favoris des médecins américains. Cependant, ce n'est que lors de la première exposition de Londres, qu'il fut importé par Bentley en Angleterre. Il fut, à cette époque, l'objet d'une étude pharmacologique importante et spéciale, de la part de Daniel Hanbury, et conquit, peu après, une vogue très-rapide comme remède eccoprotique, vogue qui semble ici reposer bien moins sur la prédilection un peu exagérée des Anglais pour la méthode évacuante, que sur l'efficacité réelle de ce médicament, dans les engorgements du foie, si fréquents chez eux, par suite d'écarts habituels de régime ou d'un séjour prolongé dans un climat chaud et marécageux, tel que celui de certaines parties de l'Inde.

Lanessan nous donne des détails plus précis sur cette plante; il s'exprime ainsi: les propriétés anthelmintiques et émétiques du rhizome de podophyllum, sont depuis longtemps connues des Indiens de l'Amérique du Nord. Sa plante fut figurée, en 1731, par Catesby, qui signala sa racine comme un excellent émétique. Ses propriétés cathartiques furent notées par Schopf en 1787 et par Barton en 1798, et vantées par plusieurs écrivains ultérieurs. En 1820, le podophyllum fut introduit dans la pharmacopée des États-Unis, et en 1864 dans la pharmacopée anglaise. En 1832, Hodgson publia dans le

Journal of the Philadelphia College of Pharmacy, les premières observations chimiques sur ce rhizome, qui fournit aujourd'hui l'un des purgatifs les plus populaires, la podophylline, fabriquée en grand à Cincinnati, dans d'autres villes d'Amérique et en Angleterre.

Un essai de culture du podophyllum a été fait, il y a quelques années, dans le jardin botanique à Dublin. Le résultat a été très-encourageant. La plante a parcouru toutes les phases de sa végétation, et la racine, récoltée, séchée et analysée, a donné $\frac{4}{100}$ de résine purgative appelée podophyllin. L'expérience thérapeutique a montré que le podophyllin irlandais purgeait vivement, à la dose de 5 à 10 centigrammes. Ainsi donc, sous le double rapport du rendement et des propriétés médicales, le succès du podophyllum, cultivé aux environs de Dublin, fera naître une expérimentation plus étendue (1).

Pour compléter l'histoire, disons que la racine de cette plante a été étudiée d'abord par R. Bentley, puis par Daniel Hanbury et décrite ensuite par Henkel, d'après un échantillon du jardin botanique de Tubingen.

DESCRIPTION

Dans son histoire des drogues d'origine végétale, Lanesan donne une description très-minutieuse du podophyllum. Nous allons la reproduire.

La drogue est constituée par le rhizome et les racines. Le premier atteint, en rampant, plusieurs pieds de long; mais on l'importe le plus souvent à l'état de fragments aplatis qui ont

(1) Walter Smith, *Pharmaceutical journal*, février 1869.

de 3 à 20 centimètres de long et de 5 à 10 millimètres d'épaisseur dans le sens du plus grand diamètre. Il est pourvu d'articulations noueuses qui offrent, à des intervalles de quelques pouces, la cicatrice déprimée d'un rameau détruit ; chaque entrenœud représente la végétation d'une année ; le bourgeon terminal est enveloppé d'une gaine brunâtre, parcheminée. Parfois les nœuds produisent un, deux ou trois bourgeons latéraux et le rhizome se bifurque ou se trifurque. Sa surface est grise ou d'un brun rougeâtre, et offre, de distance en distance, des plis obliques qui indiquent les points d'attache des feuilles rudimentaires. Les racines ont à peu près un millimètre et demi d'épaisseur ; elles s'échappent de la face inférieure des nœuds et des parties voisines du rhizome dont les entrenœuds sont complètement nus. Elles sont cassantes, se détachent facilement et sont d'une teinte plus pâle que celles du rhizome. Ce dernier est le plus souvent lisse, mais quelques-uns de ses fragments ramifiés sont creusés de rides profondes. La cassure des souches et des racines est courte, nette, farineuse. Sur une section transversale, leur coloration est blanche ; la couche subéreuse est mince et l'on voit de 20 à 40 faisceaux vasculaires jaunes, disposés en un cercle unique et entourant une moelle centrale qui a souvent, sur les fragments volumineux, 5 millimètres de diamètre.

L'odeur de cette drogue est désagréable, narcotique, sa saveur est amère, âcre, nauséuse.

Baillon (Histoire des plantes) nous a transmis les descriptions de Linné sur les podophyllums.

Les podophyllums L. (Genera, N. 646) sont des berbérédacées à fleurs régulières et hermaphrodites et à gynécée uniloculaire dont l'ovaire uniloculaire contient, sur un placenta pariétal unique, de nombreuses rangées verticales d'ovules.

Le podophyllum peltatum, L. (*species* 922) a une fleur à réceptacle convexe et à périanthe double ; le calice est formé de

trois folioles imbriquées dans la préfloraison ; la corolle comprend deux verticilles de folioles ; le verticille extérieur est formé de trois pétales imbriqués, alternes avec les sépales. Le verticille intérieur en contient cinq imbriqués en préfloraison quiconciale ; le pétale antérieur de ce verticille alterne avec les deux pétales du verticille extérieur, et est situé en face du sépale antérieur, les quatre autres sont disposés par paires en face des deux sépales postérieurs et représentent deux folioles dédoublées d'un verticille typiquement trimère. L'androcée est constitué par deux verticilles d'étamines formées l'extérieur de trois pièces, l'intérieur de six ou sept, qui alternent par groupes de deux ou trois avec les étamines extérieures et représentent les pièces d'un verticille trimère, dédoublées ou triplées.

Chaque étamine est formée d'un filet libre et d'une anthère à deux loges qui s'ouvrent latéralement, chacune par une fente longitudinale. L'ovaire est surmonté d'un style court dont le sommet stigmatifère est formé d'une lame repliée plusieurs fois sur elle-même.

Les ovules sont anatropes, horizontaux ou ascendants, à micropyle dirigé en dehors.

Le fruit est une baie jaunâtre, indéhiscence, ovale, de la grosseur d'une prune, couronnée par le stigmate persistant. Les graines, enfoncées dans le tissu du placenta hypertrophié, contiennent un albumen charnu, abondant, qui entoure l'embryon. La tige est un rhizome souterrain allongé, de chaque nœud duquel s'élève un rameau aérien, dressé, qui porte deux feuilles opposées, palmatilobées et se termine aussitôt par une seule fleur blanche.

A la suite de cette description, il nous a paru intéressant d'exposer celle de Lamarck (Botanique par Lamarck de l'Institut, t. v). Il nous a été possible de vérifier, au moins en partie, les caractères qu'il donne de cette plante, sur un pied de podophyllum qui se trouve dans le Jardin des Plantes de Montpellier.

Cette plante, dit Lamarck, a une racine composée de plusieurs tubercules assez épais, réunis par des fibres charnues, qui rampent, s'étendent et se multiplient considérablement. Il s'en élève des tiges simples, droites, très-lisses, creuses, striées, hautes de 8 à 10 pouces qui se divisent à leur extrémité en deux pétioles, soutenant chacun une feuille simple peltée, divisée en cinq ou sept lobes profonds, irréguliers, échancrés ou incisés à leur sommet. Ces feuilles sont minces, vertes en dessus, plus pâles en-dessous, très-lisses, marquées d'autant de nervures principales qu'il y a de lobes.

A la bifurcation des deux pétioles, il sort une seule fleur portée sur un pédoncule court, un peu recourbé, assez fort. Le calice est grand, coloré, et renferme une corolle blanche à neuf pétales concaves, arrondis particulièrement à leur sommet. L'ovaire grossit considérablement après la chute des pétales, et forme une baie jaunâtre, ovale, presque ronde, couronnée par un stigmate obtus et plissé.

Cette plante se multiplie facilement par ses racines ; elle fleurit dans les jardins botaniques de l'Europe, dans le courant du mois de floréal. Elle croît naturellement à la Caroline et dans plusieurs autres contrées de l'Amérique septentrionale.

STRUCTURE MICROSCOPIQUE.

Les faisceaux vasculaires sont composés de vaisseaux spiralés et scalariformes, entremêlés de tissu cambiforme. A chaque faisceau ligneux correspond un faisceau étroit de liber, en forme de coin ou de croissant, qui s'avance dans la couche corticale. Cette dernière est composée, comme la moelle, de cellules larges, à parois minces. Les racines ont, suivant l'habitude,

une structure différente; leur partie centrale consiste en un groupe de faisceaux vasculaires plus ou moins épais. Les cellules parenchymateuses des diverses parties de la drogue sont remplies de grains d'amidon; quelques-unes contiennent aussi des masses étoilées d'oxalate de calcium; le perchlorure de fer n'y révèle qu'une très-petite proportion de tannin.

Le diamètre relatif des faisceaux du rhizome de *podophyllum* est faible. Les faisceaux sont séparés les uns des autres par de très-larges rayons médullaires. La portion ligneuse est formée de vaisseaux jaunâtres épars séparés par des éléments à parois minces. Le liber est limité en dehors par un arc de fibres à parois épaisses et jaunâtres très-caractéristiques. Indépendamment des faisceaux principaux, il existe un certain nombre de petits faisceaux accessoires situés dans la couche corticale.

COMPOSITION CHIMIQUE

Considéré relativement à sa composition, le rhizome de podophylle contient, outre les éléments constitutifs ordinaires, tels que cellulose, amidon et gomme, une matière résinoïde qui semble formée de deux résines distinctes et d'un principe extractif amer. Ce dernier paraît être seul soluble dans les liquides de l'estomac, la matière résinoïde drastique ne s'émulsionnant que dans l'intestin grêle, à la faveur des sécrétions duodénales dont elle excite l'effet.

Les principes actifs du podophyllum se trouvent dans une résine dont le meilleur mode de préparation, d'après Squibb (*American journal* 1868), consiste dans le procédé désigné sous le nom de réfiltration (répercolation). On pulvérise la drogue et on l'épuise à l'aide de l'alcool qu'on filtre ensuite par portions successives. La teinture concentrée qu'on obtient ainsi est versée lentement dans une grande quantité d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique (1 volume d'acide chlorhydrique pour 70 volumes d'eau), et la résine qui se précipite est desséchée à une température qui ne dépasse pas 32°. On emploie l'acide pour faciliter la précipitation de la résine pulvérulente.

D'après Maisch, elle ne se dépose que beaucoup plus lentement dans l'eau froide pure ; si on la précipite par l'eau chaude, elle se fond en une masse d'un brun-foncé qui a l'avantage d'être à peu près dépourvue de berbérine.

La résine de podophyllum, ainsi préparée, est une poudre brillante, d'un jaune brunâtre mêlé de vert ; elle est dépourvue de toute apparence cristalline et devient plus foncée lorsqu'on

l'expose à une température supérieure à 32° centigrades. Son goût est âcre et amer. La drogue contient de 3 et demi à 5 p. 100 de cette résine qu'on désigne très-incorrectionnellement sous le nom de podophylline. Le produit reste le même qu'on le retire exclusivement, soit du rhizome, soit des racines (Sunders, *in American journal of Pharmacy*). Il est soluble dans les alcalis caustiques, un peu moins dans les alcalis carbonatés et se précipite sans altération apparente quand on ajoute un acide. L'éther le sépare en deux portions à peu près égales, l'une soluble, l'autre insoluble dans les liqueurs, mais toutes deux énergiquement purgatives. D'après Credner, lorsqu'on agite la lessive caustique avec la solution éthérée, la moitié environ de la résine se combine avec la potasse, tandis que l'autre moitié reste en dissolution dans l'éther. Lorsqu'on ajoute un acide à la solution potassique, il se forme un précipité rouge brun qui n'est plus soluble dans l'éther et ne possède aucune propriété purgative.

D'après Credner, la substance qui jouit des propriétés purgatives les plus énergiques, est celle qui se précipite lorsqu'on traite par l'éther la solution alcoolique de podophyllin impur. Cependant, après une purification convenable, cette même substance devient soluble dans l'éther.

F.-F. Mayer de New-York (*American journal 1863*) a constaté que le podophyllum contient, indépendamment de la résine dont nous venons de parler, une forte proportion de berbérine, un alcaloïde incolore, un acide particulier (?), un principe odoriférant qu'on peut obtenir par sublimation en écailles incolores et enfin de la saponine.

F.-A. Flückiger dit : je ne saurais confirmer la présence de la berbérine dans cette racine, je l'en trouve dépourvue.

La résine obtenue pour l'usage pharmaceutique par le procédé de Squibb est privée des substances ci-dessus, pourvu qu'après la précipitation, on la lave bien à l'eau chaude, afin

d'enlever la berbérine. L'extrait aqueux de podophyllum est dépourvu de propriétés cathartiques.

Le podophyllum est uniquement employé à l'extraction de la résine (*resina podophylli*) qui est maintenant beaucoup prescrite comme purgatif.

Dans une note publiée à Bruxelles par le Dr Van den Corput, l'auteur rapporte quelques modes de préparation de la résine de podophyllum, usités par certains chimistes américains. Nous extrayons les lignes suivantes :

MM. Hodgson et Lewis ont donné le nom de podophylline au principe résineux qu'ils ont extrait de la racine de podophyllum, principe qui, d'après les expérimentations nombreuses, constitue réellement la partie active de ce médicament.

Suivant M. Codburg, la podophylline se prépare en traitant, dans un appareil à déplacement, la racine de podophyllum, séchée et grossièrement pulvérisée, par de l'alcool concentré, évaporant les liqueurs jusqu'à consistance sirupeuse et versant ensuite cette solution tiédie dans environ trois fois son volume d'eau froide. Le mélange se trouble par la précipitation de la résine, et le dépôt qui se forme est recueilli sur un filtre, lavé à l'eau, puis séché à une température peu élevée. On obtient de la sorte une substance de nature résineuse à laquelle on a donné, quoique à tort, la dénomination réservée aux alcaloïdes. Cette substance que le commerce américain livre sous la forme d'une poudre légère, d'un jaune verdâtre, d'odeur vireuse, de saveur âcre et amère, est complètement soluble dans l'alcool et l'éther. L'eau la précipite de ses dissolutions. Les alcalis ne la dissolvent qu'en partie, en produisant une coloration verdâtre; soumise à l'action de la chaleur, elle fond d'abord, puis brûle en un charbon léger qui ne laisse qu'une trace de cendres.

Préparée suivant un autre mode qui consiste à évaporer dans un appareil distillatoire la teinture de podophyllum, préalablement décolorée par le charbon animal, puis à reprendre le

résidu par la plus petite quantité possible d'alcool concentré, et à évaporer la solution sur des plaques de verre, la podophylline se présente sous l'aspect de minces écailles jaunâtres.

D'après M. Farrich, la racine de podophyllum fournit de 3 à 4 % de produit actif.

D'autre part, M. Stanislas Martin nous fournit le mode opératoire suivant :

On réduit la podophylline en poudre, on la fait macérer pendant un certain temps dans l'alcool rectifié à 36 degrés, on filtre la colature, on distille pour retirer la moitié de l'alcool employé, on verse l'autre dans une certaine quantité d'eau distillée froide, on agite, on filtre au papier, on laisse sécher le précipité au soleil ou à l'étuve. La podophylline se présente sous la forme d'une poudre d'un jaune verdâtre, d'une odeur aromatique très-prononcée. Elle est soluble dans les huiles essentielles, l'éther, le sulfure de carbone ; les acides minéraux concentrés lui font prendre une nuance jaune sombre ; l'alcali volatil la saponifie. Triturée avec certains sels métalliques, elle n'éprouve aucune modification dans son aspect physique. D'après quelques expériences, on a conclu que le podophyllin, comme le jalap, est composé de deux matières résineuses. L'une des deux est soluble dans le chloroforme, l'éther, l'alcool fort. L'autre, au contraire, est insoluble dans l'eau ainsi que les deux substances résineuses. Il ne renferme ni gomme, ni amidon, il contient de la berbérine comme il a été dit plus haut.

Le professeur Buckein a retiré du podophyllin un acide qu'il a nommé acide podophyllique, et qui, d'après ce savant, en constituerait son véritable principe actif. Son activité serait des plus vives et produirait une violente purgation à dose très-faible.

Falsifications de la podophylline. — A la podophylline, le commerce substitue quelquefois un mélange variable du prin-

cipe actif neutre de la plante, soit avec la poudre simple de la racine, soit avec des substances résineuses inertes. D'autres qualités même ne sont qu'un mélange de la racine pulvérisée et de sucre de lait.

Nous rapportons une note intéressante du Dr Valerian Podwissotzki sur les principes actifs du podophyllum.

D'après cet auteur, le principe actif du podophyllum et du podophyllin est une substance résineuse, composée d'un acide résineux sans action sur l'organisme animal, et d'un corps actif neutre. Ce dernier, lorsqu'il est séparé du premier acide mentionné, peut être obtenu cristallisé. En combinaison avec l'acide, il se dissout avec facilité dans l'alcool dilué, mais avec difficulté dans l'eau bouillante. Lorsqu'il est séparé de l'acide, le corps neutre cristallise immédiatement en présence de l'eau, se dissout dans l'éther, le chloroforme et l'alcool fort; par l'addition d'eau bouillante à cette dernière solution, il cristallise aussitôt. Ce corps possède exclusivement les propriétés actives du podophyllum et du podophyllin, de sorte que la résine mentionnée ci-dessus ne peut agir sur l'organisme animal que lorsqu'elle contient ce corps cristallisé; l'acide isolé est absolument sans action.

L'auteur réfute la pensée, autrefois avancée par Buckheim, que le principe actif du podophyllin est un anhydride facilement altérable, par ce fait que la substance cristallisable nouvellement découverte fond entre 200 et 210° centigrades, n'est pas décomposée à 200° et commence seulement à noircir entre 260 à 275°. Cette substance supporte également un traitement très-énergique par les alcalis sans se décomposer, comme le prouve la description de la méthode qui sert à l'obtenir. Cette circonstance complique considérablement les expériences précédentes, car le corps neutre, après la séparation de l'acide résineux, ne pouvant se dissoudre dans les liquides aqueux, reste suspendu sous forme microscopique, tandis que l'acide

est assez promptement soluble dans les liquides aqueux. Les expérimentateurs précédents évitent l'emploi des alcalis dans le traitement du podophyllin, parce qu'ils ont observé qu'il devenait ainsi moins actif sur l'organisme animal. Il est établi cependant que le principe actif du podophyllin ou du podophyllum peut être seulement isolé par l'usage raisonné des alcalis qui laissent l'acide résineux, sans former avec le principe actif une composition chimique. A ce composé naturel, l'auteur donne le nom de podophyllotoxin. Le corps très-actif, cristallisable, qui peut être séparé de la dernière substance et qui représente un corps chimique défini est appelé picropodophyllin, tandis que l'acide avec lequel le picropodophyllin est combiné dans le rhizome et dans le podophyllin avec le podophyllotoxin a reçu le nom d'acide picropodophyllinique.

L'auteur considère que l'existence indépendante du podophyllotoxin peut être reconnue tout aussi bien que celle de la colophane et autres substances résineuses du règne végétal, lui accordant l'analogie avec l'acide abiétinique ou autres glucosides, qui sont accompagnés par d'autres substances après la séparation desquelles la résine propre cesse d'avoir une existence indépendante. Du principe inactif du podophyllin on a obtenu une substance cristallisable sous une forme chimiquement pure, se rapprochant du quercetin par ses propriétés et désignée pour cette raison sous le nom de podophylloquercetin. Cette substance supporte l'action de la chaleur jusqu'à son point de fusion qui est de 250°. C'est à elle qu'il faut rapporter les variations de couleur du podophyllin officinal. D'après le résultat des recherches antérieures, il est évident qu'un corps insoluble dans l'éther est contenu dans le podophyllin officinal, lequel corps, sans action sur l'organisme animal, forme une masse résineuse, amorphe et acide, n'ayant aucun rapport avec le principe actif qui est le picropodophyllin.

Il est aussi confirmé que le podophyllin contient deux substances grasses, des produits de décomposition de différentes matières extractives, des substances inorganiques obtenues du rhizome dans l'industrie, pareilles à celles qu'on obtient par l'emploi de l'alun dans le but de communiquer au produit une couleur jaune.

Picropodophyllin. — Il est incolore, se présente sous l'aspect de cristaux soyeux, délicats, formant une espèce de feutre brillant par dessiccation. Ces cristaux sont très-facilement solubles dans le chloroforme, se dissolvent aisément dans l'alcool à 90 ou 95°, mais difficilement dans l'alcool à 85°. Le picropodophyllin est assez légèrement soluble dans l'alcool à 50, 75 ou 80° centigrades. Cet alcool peut être employé pour laver les cristaux et les séparer des matières extractives adhérentes, ainsi que le calcium et le baryum mélangés d'acide picropodophyllinique. Le picropodophyllin est également soluble dans l'éther et cristallise par refroidissement des solutions chaudes saturées; il est complètement insoluble dans l'eau, l'essence de térébenthine, la benzine, et soluble dans les huiles grasses chaudes, dont-il cristallise graduellement par refroidissement. Le picropodophyllin est légèrement soluble dans l'acide acétique glacial dont il se sépare par évaporation spontanée en forme de prismes aplatis et groupés en croix. Par addition de l'eau à la solution alcoolique, il est immédiatement précipité sous la forme d'aiguilles longues, belles et soyeuses. Le goût de ces solutions est extrêmement amer, la réaction est neutre. L'ammoniaque liquide ne donne pas de précipité dans les solutions alcooliques de picropodophyllin, et toutes les fois qu'une solution ammoniacalcooolique est chauffée au bain-marie jusqu'à évaporation d'une portion du liquide, le picropodophyllin est converti en une substance à réaction acide, incapable de cristalliser et sans action sur l'organisme animal. Le même résultat

est obtenu en chauffant la solution alcoolique de picropodophyllin et en ajoutant souvent par portions de l'ammoniaque jusqu'à ce que les dernières traces de cristallisation disparaissent, ce qui peut être facilement contrôlé au moyen du microscope. L'ammoniaque peut être reconnue à son action au bout d'un temps prolongé, à la température la plus élevée possible du bain-marie, et l'ammoniaque évaporée doit être fréquemment renouvelée par de nouvelles additions. Quelques grains de picropodophyllin demandent pour cette transformation de 4 à 6 onces d'eau ammoniacale concentrée. Le picropodophyllin se dissout très-facilement dans l'acide picropodophyllinique; le procédé de ces dissolutions sera décrit ultérieurement. Les dissolutions alcooliques ingérées de picropodophyllin produisent le même effet que le podophyllin quoique bien plus actif. Dans ce but, quelques solutions seulement dont il ne faut pas déposer le podophyllin doivent être employées. Par conséquent, les solutions chaudes dans l'alcool dilué ou dans l'essence ne doivent pas entrer en considération. Quatre centigrammes ingérés dans l'estomac avec les précautions nécessaires pour empêcher la cristallisation, tuent un gros chat après de fréquents vomissements et d'incessantes évacuations muqueuses. La mort arrive après 20 ou 24 heures.

Six centigrammes de podophyllin officinal pris par un chat produisirent de simples évacuations intestinales, des vomissements, mais l'animal ne mourut pas, et recouvra complètement la santé au bout de quelques jours. L'action du picropodophyllin est d'autant violente et rapide qu'il cristallise moins de sa solution dans l'organisme animal. Dans les injections sous-cutanées, il cristallise au point même où il a été injecté et ne produit absolument aucun effet. Il n'éprouve pas de changement par les acides; son point de fusion est compris entre 200 et 210° centigrades; à 200°, il n'est pas décomposé, mais

il forme de faibles masses de cristaux délicats possédant toutes les propriétés du picropodophyllin. Diverses analyses donnent :

Carbone.....	67,71
Hydrogène.....	5,31
Oxygène.....	26,98

Podophyllotoxin. — Le podophyllotoxin est très-amer, amorphe, soluble dans l'alcool dilué et l'eau chaude ; il est précipité de ses solutions récentes lentement à froid, sous forme de belles aiguilles, de telle sorte que l'eau conserve encore son amertume au bout de 24 heures. Il est précipité de la solution alcoolique, mais très-lentement en une poudre entièrement fine, par l'addition d'une quantité d'eau considérable. Il est plus facilement soluble dans le chloroforme, mais il est également soluble dans l'éther, lorsqu'il est complètement débarrassé d'acide podophyllinique ; il est insoluble dans l'éther de pétrole, et possède une réaction légèrement acide. Les solutions alcooliques de podophyllotoxin sont complètement neutralisées, lorsqu'on les chauffe avec les terres alcalines. Les solutions aqueuses des alcalis caustiques, potasse ou soude, neutralisent la portion acide du podophyllotoxin sans le secours de la chaleur ; l'eau ammoniacale les neutralise légèrement, et après évaporation, la réaction acide apparaît de nouveau. Dans la neutralisation des solutions éthérées de podophyllotoxin par l'eau de chaux ou de baryte, une partie de celui-ci passe dans la solution aqueuse, tandis qu'une autre partie se sépare de l'éther sous forme de cristaux en aiguilles blanches et soyeuses. A l'aide du microscope, ce phénomène peut être observé immédiatement après l'addition de la solution de la terre alcaline à la solution éthérée de podophyllotoxin. Les cristaux ainsi formés sont du picropodophyllin. Lorsque la solution de podophyllotoxin dans l'eau ammoniacale, ou dans l'alcool dilué dans

lequel le picropodophyllin est insoluble, est neutralisée, ce dernier affecte la forme de cristaux groupés en petites masses fines et étoilées qui avec l'acide picropodophyllinique résineux (accompagnant le podophyllotoxin) forment des granules sphéroïdaux. Les formes sphéroïdales se solidifient dans les liqueurs alcalines saturées d'acide picropodophyllinique en masses gélatineuses. Si la combinaison alcaline de l'acide du podophyllotoxin est maintenant décomposée par un acide, qui forme un sel soluble avec les alcalis, on peut alors obtenir à l'état de liberté le picropodophyllin cristallisé, aussi bien que l'acide du podophyllotoxin, avec lequel le picropodophyllin, mis en liberté, se trouvait associé. L'acide du podophyllotoxin est celui que nous avons appelé plus haut acide picropodophyllinique. Le picropodophyllin, séparé, se dissout dans l'acide picropodophyllinique sous l'action lente de la chaleur; et, par l'évaporation de la solution jusqu'à siccité, une substance amorphe, résineuse est de nouveau obtenue. Elle possède toutes les propriétés du podophyllotoxin, lorsque traité, comme nous l'avons dit plus haut, il produit le picropodophyllin sous forme de cristaux blancs de neige. On obtient le podophyllotoxin pulvérulent en précipitant la solution alcoolique de cette masse d'aspect corné, ou mieux encore, en précipitant sa solution dans le chloroforme par le pétrole. L'analyse élémentaire du podophyllotoxin est donnée dans la description suivante de l'acide picropodophyllinique. Le podophyllotoxin est admirablement assimilé par l'organisme animal, soit qu'on l'introduise dans l'estomac à l'état de solution alcoolique très-diluée, soit qu'il y pénètre sous forme d'injections sous-cutanées. L'action est absolument identique à celle du picropodophyllin, puisqu'il constitue exclusivement le principe actif du podophyllotoxin. Ce dernier agit même plus rapidement. Ainsi, dans l'organisme, le picropodophyllin ne peut pas cristalliser de la solution de podophyllotoxin, s'il n'existe pas des alcalis libres dans l'estomac,

ou si ceux-ci n'ont pas été ajoutés à la potion contenant le podophyllotoxin. La séparation du picropodophyllin se fait en proportion de l'alcali libre présent. Le podophyllotoxin se présente sous forme de poudre blanche, résineuse, complètement soluble dans le chloroforme. Dans cette dernière solution, l'addition d'éther ne produirait pas le précipité floconneux, signe caractéristique de la présence d'acide podophyllinique dans le mélange. La solution de podophyllotoxin ne donne pas non plus de coloration brun-foncé avec le chlorure ferrique, ce qui indiquerait la présence de podophylloquercétin dans le mélange.

L'acide picropodophyllinique est remarquable par son peu d'action. Il est ainsi sans intérêt. Il tient seulement en solution les principes actifs, est insoluble dans l'eau, fait partie du podophyllin officinal (le picropodophyllin en cristaux) et rend ce dernier propre à être assimilé par l'organisme animal. C'est avec de grandes difficultés qu'on débarrasse cet acide des dernières traces de picropodophyllin, qui cristallise après neutralisation de l'acide picropodophyllinique par les alcalis. C'est un acide résineux qui se sépare lorsqu'on ajoute de l'eau dans sa solution alcoolique et qui se précipite sous forme de flocons lorsque les solutions de ses mélanges avec les terres alcalines sont acidulées. Si ses précipités floconneux sont séchés, ils forment des granulations d'aspect corné, qui sont rapidement solubles dans l'alcool, le chloroforme et l'éther. Après la décomposition des combinaisons précédentes par les acides, une partie de l'acide picropodophyllinique reste d'abord dissoute dans l'eau, mais elle se précipite peu à peu sous forme de flocons. L'acide est soluble dans l'eau chaude, tout en se précipitant de nouveau par le refroidissement.

Si le podophyllotoxin à réaction acide est mêlé à une solution aqueuse de terre alcaline, à laquelle on ajoute de l'eau de chaux ou de baryte, et chauffé au bain-marie avec une addition con-

venable de parties nouvelles de la solution de terres alcalines jusqu'à ce que le podophyllotoxin, qui se dissout lentement, soit devenu complètement neutralisé, il se forme une solution qui est d'abord légèrement troublée par de petites quantités d'impuretés. Par le refroidissement, cette solution se prend en masse gélatineuse qui se concentre au fur et à mesure et peut être obtenue sous forme de masses adhérentes. Si, à cette solution chaude et filtrée, on ajoute graduellement un acide, formant avec le baryum ou le calcium un sel soluble, il se produit un précipité floconneux qui, vu au microscope, se présente sous la forme d'une masse granuleuse, transparente, gélatineuse. Dans ces granulations sphéroïdales, d'une excessive délicatesse, on peut observer des formes cristallines étoilées. Le liquide est alors filtré et on lave le précipité qui reste sur le filtre jusqu'à ce que l'acide soit complètement disparu. Le résidu resté sur le filtre est dissous dans l'eau au moyen de la chaleur et filtré dans un réservoir à évaporer précédemment chauffé. Sous l'influence d'une chaleur graduelle, il apparaît dans la masse gélatineuse des groupes de cristaux rayonnants, blancs comme la neige. La masse entière devient ensuite de la gelée; vue au microscope, cette masse paraît être formée des granulations sphéroïdales citées plus haut, mêlées à des faisceaux délicats, semblables à des aiguilles. Les cristaux sont du picropodophyllin, tandis que la masse transparente, gélatineuse et granuleuse est constituée par l'acide picropodophyllinique, dans lequel une partie du picropodophyllin est dissoute et l'autre cristallisée. Lorsque le picropodophyllin libre n'est pas dissous dans l'acide picropodophyllinique ou l'acide acétique froid, il ne peut apparaître en cristaux qu'en présence de l'eau. Lorsque l'eau a été expulsée de la masse gélatineuse par l'évaporation au bain-marie, il se forme des cristaux blancs comme la neige, semblables à des aiguilles, à mesure que le degré de concentration de la masse augmente. Ces cristaux remplissent tout l'appareil et for-

ment une masse compacte, semblable à un feutrage. La réaction de cette masse cristalline est acide. Aussi en observant ses cristaux, pourrait-on supposer que ce sont des cristaux d'acide picropodophyllinique.

Pendant longtemps, les auteurs eux-mêmes ont été amenés à faire cette fausse supposition ; mais, par séparation lente, ils ont retrouvé deux corps dans cette masse cristalline. En traitant la masse par l'ammoniaque, pour la neutraliser, on a observé que les cristaux blancs restaient insolubles, tandis que la solution ammoniacale devenait neutre. Cette partie de liquide, chauffée au bain-marie et complètement privée d'eau, non seulement laisse évaporer de l'ammoniaque libre, mais encore celle qui est combinée avec l'acide organique du podophyllotoxine, si bien que la réaction redevient acide. Cette dernière substance est un peu colorée ; elle se présente, après dessiccation complète, sous forme de lamelles et de granulations cornées, se dissolvent facilement dans l'alcool dilué, l'éther et le chloroforme, mais ne se dissolvent dans l'eau qu'au moyen de la chaleur. Ces lamelles et ces granulations sont de l'acide picropodophyllinique. Dans ce dernier, le picropodophyllin cristallisé se dissout ; aussi voit-on se former le liquide gélatineux, décrit plus haut, ainsi que ces masses sphéroïdales contenant des cristaux. On peut encore obtenir le picropodophyllin de ses solutions artificielles. L'acide picropodophyllinique forme avec le baryum et le calcium une combinaison neutre, dans laquelle le picropodophyllin se dissout par la chaleur du bain-marie, mais ne se cristallise qu'après la neutralisation de ses bases par les acides. Par l'action prolongée de l'ammoniaque, l'acide picropodophyllinique est partiellement décomposé, il devient brun et insoluble dans l'eau. Avec les alcalis caustiques, il forme également une combinaison neutre, dans laquelle le picropodophyllin se dissout d'abord et cristallise ensuite.

Les analyses élémentaires rigoureuses donnent en moyenne pour le podophyllotoxin :

Carbone	67,62
Hydrogène	7,46
Oxygène	24,92

Pour le picropodophyllin, elle donne :

Carbone	77,71
Hydrogène	5,31
Oxygène	26,98

L'analyse du picropodophyllotoxin, faite à plusieurs reprises différentes, ne donne pas toujours les mêmes résultats. Cela provient de la difficulté qu'on éprouve à le séparer complètement des traces d'acide podophyllinique et de podophylloquercetin qui le souillent. L'analyse de l'acide picropodophyllinique présente des difficultés si grandes qu'il est impossible de l'obtenir chimiquement. Avant d'avoir été traité par l'ammoniaque, il contient toujours des traces de picropodophyllin, et après l'action de l'ammoniaque, qui le débarrasse seul du picropodophyllin, il contient de nouveaux produits de décomposition qui ont pris naissance par l'action de ce dernier.

L'acide picropodophyllinique ne possède pas d'autre intérêt pharmacologique.

Podophylloquercetin. — Il cristallise sous la forme d'aiguilles très-courtes, possédant une couleur jaune et un éclat métallique. Il ne possède sur l'organisme animal ni des propriétés émétiques, ni des propriétés cathartiques. Dans l'administration du podophyllin officinal, les douleurs observées dans le canal intestinal paraissent dues à la présence du podophylloquercetin. De même, les douleurs produites dans l'abdomen

chez les malades après l'ingestion du podophyllotoxin, peuvent être observées seulement dans différents cas où ce dernier a été mélangé intentionnellement au podophylloquercetin.

L'acide podophyllinique des autres auteurs ne peut pas produire ces effets. Le podophylloquercetin est facilement soluble dans l'alcool et l'éther, peu soluble dans le chloroforme et complètement insoluble dans l'eau ; avec l'ammoniaque et les alcalis caustiques, il donne des solutions d'un beau jaune, et avec les terres alcalines des composés insolubles d'un jaune brillant. Le podophylloquercetin est ordinairement obtenu sous la forme d'une poudre jaune amorphe ; on ne l'observe que difficilement en cristaux à la suite de sa solution dans l'éther. Par l'action prolongée de l'ammoniaque et des autres alcalis, il brunit en se convertissant en partie en une masse résineuse incristallisable, en partie en produits de décomposition acides et noirâtres. Par son contact avec l'air, même quand il est parfaitement pur, il devient peu à peu vert et à cela doit être attribuée la couleur quelquefois verdâtre du podophyllin officinal. Le point de fusion du podophylloquercetin est de 247° à 250° centigrades. Quand il est fondu, il commence à noircir et se sublime en partie en se condensant sur les parois froides du tube sous la forme de petites aiguilles cristallines brillantes. Le chlorure de fer colore les solutions en vert sombre et les cristaux microscopiques dont nous avons parlé sont également colorés. L'acétate neutre de plomb produit dans les solutions des précipités d'un jaune orangé, solubles dans l'acide acétique. Soumis à l'analyse, il donne :

Carbone	59,37
Hydrogène	4,01
Oxygène	36,62

et paraît ressembler sous beaucoup d'égards aux autres variétés de quercetin.

Acide podophyllinique. — Sous ce nom, l'auteur désigne la matière brune, résineuse, amorphe, insoluble dans l'éther et les huiles de pétrole, mais soluble dans l'alcool et le chloroforme; elle est insoluble dans l'eau et n'exerce ainsi comme certains autres principes du podophyllin, aucune action sur l'organisme animal. L'apparence impure du podophyllotoxin, quand il n'a pas été traité par l'éther, dépend toujours de son mélange avec l'acide podophyllinique.

Substances grasses. — L'huile grasse du podophyllin officinal est toujours d'une couleur verdâtre; elle est brune seulement quand dans la préparation du podophyllin il a été employé une solution d'alun. Une autre substance grasse soluble dans l'huile se sépare de celle-ci par cristallisation sous la forme de lames légèrement colorées semblables à la cholestérine. L'huile grasse possède une odeur particulière se rapprochant de celle du rhizome de podophyllum.

Les matières extractives du podophyllin officinal sont toutes d'une couleur gris-brun sale, d'une consistance de résine molle et visqueuse; elles sont sans action sur l'organisme animal.

MÉTHODE DE PRÉPARATION DES PRINCIPES DU PODOPHYLLUM.

Le podophylloquercetin peut être surtout, extrait à l'état de pureté du podophyllin, préparé spécialement dans ce but. Tous les autres corps ci-dessus mentionnés en exceptant l'acide picropodophyllinique peuvent être obtenus très-facilement à l'état de pureté, du rhizome ou bien du podophyllin commercial. L'acide picropodophyllinique peut être seulement obtenu du podophyllotoxin.

Le podophyllotoxin peut s'adapter facilement aux usages thérapeutiques, étant facilement assimilable par l'organisme, comme le prouvent les expériences qui en ont été faites dans les cliniques de Vienne, de même que celles d'autres praticiens. Le picropodophyllin cristallisé est à ce point de vue moins applicable en raison de ses conditions moins favorables de solubilité. La meilleure et la plus simple méthode pour obtenir le podophyllotoxin pour l'usage médicinal à l'état de pureté est la suivante: le podophyllum en poudre grossière est épuisé par digestion dans le chloroforme pendant deux jours, à la température ordinaire, dans un vase de verre ou un percolateur, en agitant fréquemment. Si l'on emploie un vase de verre, le produit de la première digestion est rejeté. On ajoute une nouvelle quantité de chloroforme, on décante, on ajoute encore du chloroforme: chaque fois, le poids de chloroforme ajouté doit être égal ou un peu supérieur à celui du podophyllum employé. Si l'on se sert du percolateur, de nouvelles portions de chloroforme sont ajoutées jusqu'à ce que la poudre soit complètement épuisée et que le chloroforme soit déplacé au moyen de l'eau. Le chloroforme employé doit être autant que possible dépourvu d'alcool, parce que la matière extraite peut contenir des quantités considérables de podophylloquercetin et d'acide podophyllinique, qui rendraient difficile la purification du podophyllotoxin. Pour cette même raison, le podophyllum est traité à la température ordinaire et non à celle du bain-marie. On rassemble les liqueurs, on les mélange, le chloroforme est séparé par distillation, jusqu'à ce qu'on obtienne un résidu de consistance sirupeuse. Ce résidu est graduellement ajouté à deux volumes d'éther parfaitement pur, ou bien la même quantité d'éther est ajoutée graduellement au résidu chloroformique, en ayant soin d'agiter avec une baguette de verre, jusqu'à ce que par une nouvelle addition d'éther, il ne tarde pas à se séparer des masses floconneuses.

Le podophyllotoxin et les substances grasses se dissolvent dans le mélange d'éther et de chloroforme, tandis que l'acide podophyllinique se sépare en masses floconneuses. Une quantité insuffisante d'éther avec un excès de chloroforme conduit à ce résultat qu'une partie de l'acide podophyllinique reste en dissolution, tandis qu'un excès d'éther n'est pas nuisible, mais offre plutôt un avantage pour obtenir une préparation relativement pure.

L'excès d'éther peut seulement être désavantageux, par la raison qu'on doit employer une grande quantité d'éther de pétrole pour précipiter le podophyllotoxin. L'éther contenant de l'alcool doit être complètement rejeté, parce qu'une partie de l'acide podophyllinique qui est facilement soluble dans l'alcool peut rester en solution dans le mélange d'éther et de chloroforme, et qu'il n'est pas possible de séparer cet acide par un autre traitement. A l'aide de l'éther, on peut déterminer combien d'acide podophyllinique est contenu dans la liqueur. Dans ce but, on fait tomber l'éther en filet mince sur les parois de la capsule contenant la solution de podophyllotoxin et on remarque s'il se produit des flocons. L'acide podophyllinique se dépose dans le courant et à la fin de l'opération sous la forme de masses épaisses dans le fond de la capsule. Le liquide séparé du résidu par décantation est placé sur un filtre et lavé directement un grand nombre de fois, avec un flot d'éther de pétrole pur et chaud. De chaque goutte tombant dans l'éther de pétrole, il se sépare une poudre blanche, tandis que les substances grasses (l'huile grasse et les matières grasses cristallines) restent en solution. Si on emploie, en même temps, une trop petite quantité d'éther de pétrole et un excès d'un mélange d'éther et de chloroforme, il se dépose une poudre agglomérée ou bien formant de petites masses qui retiennent partiellement les substances grasses. Par l'emploi d'un grand excès d'éther et de chloroforme, une partie de la poudre se dissout. L'agglomération

en petites masses se présente plus facilement si l'acide podophyllinique est séparé incomplètement. Le podophyllotoxin doit être alors soumis à une nouvelle purification. Dans ce but, au liquide qui contient en solution le podophyllotoxin, on ajoute de nouvelles quantités d'éther de pétrole jusqu'à ce qu'il s'effectue une précipitation complète. Le précipité est filtré pour le séparer de l'éther de pétrole, et séché à une température ne dépassant pas 35° centigrades. Le résidu est de nouveau dissous dans la plus petite quantité possible de chloroforme et la solution mise sur un filtre. On laisse de nouveau écouler quelques gouttes dans une quantité suffisante d'éther de pétrole, on ajoute ensuite quelques gouttes d'eau, de telle sorte que la poudre précipitée soit légèrement humectée. On laisse complètement déposer la poudre ce qui exige un espace de 24 heures, et après avoir séparé l'eau soigneusement, on la place sur un filtre, on laisse écouler l'éther de pétrole, et le résidu est séché à une température modérée comme nous l'avons dit précédemment. Par un traitement convenable, on obtient par dessiccation une poudre presque complètement blanche ou légèrement blanc-jaunâtre de podophyllotoxin. Cette poudre obtenue récemment n'est pas décomposée par la lumière et peut être conservée dans des flacons en verre ordinaire.

Le podophyllotoxin peut également être extrait du podophyllin officinal. Par ce moyen, on peut considérer que la poudre récente contient non seulement des quantités considérables d'acide podophyllinique et de podophylloquercetin, mais encore plusieurs produits de décomposition qui se forment par l'extraction du produit du rhizome avec l'alcool bouillant et l'évaporation des solutions. Le chloroforme s'empare facilement de ces produits de décomposition, et il est ensuite difficile de les séparer du podophyllotoxin. La poudre récente préparée au moyen du podophyllin officinal est toujours d'une couleur plus jaune que celle obtenue au moyen du rhizome ; la méthode pour

l'obtenir est la même que celle que nous avons décrite plus haut. Le podophyllotoxin pur peut se dissoudre facilement dans le chloroforme, et cette solution ne donne pas de précipité par l'addition de l'éther. Le chlorure de fer ne le colore pas en vert et par l'addition d'éther de pétrole à la solution chloroformique il peut être précipité sous la forme d'une poudre blanche. Le podophyllotoxin n'est pas complètement soluble dans l'eau ammoniacale, l'ammoniaque dissout simplement l'acide picropodophyllinique du podophyllotoxin. Cette solution inaltérée pendant quelque temps, se colore par la suite. Le picropodophyllin peut ainsi se séparer; par conséquent, si la quantité d'ammoniaque n'est pas suffisante, on obtient une masse épaisse et gélatineuse. Si à cette masse, ou bien au mélange de podophyllotoxin et d'ammoniaque on ajoute de l'éther, et qu'on chauffe doucement en agitant, le picropodophyllin se dissout dans l'éther et après refroidissement et volatilisation de ce dernier il affecte la forme de cristaux délicats et colorés.

La préparation du picropodophyllin pur et cristallisé peut s'effectuer aussi facilement en partant du podophyllum officinal que du rhizome du podophyllum.

Dans la préparation du podophyllotoxin, pour obtenir le picropodophyllin, le chimiste ne doit pas chercher à se débarrasser de l'acide podophyllinique. De chaque variété de podophyllin officinal, le podophyllotoxin doit être extrait de la même façon que du rhizome de podophyllum; toutefois la solution chloroformique concentrée ne doit pas chercher à être mêlée avec l'éther de pétrole; et cette opération, relativement dispendieuse, doit être évitée en faisant évaporer la solution chloroformique au bain-marie, jusqu'à ce que le chloroforme soit complètement volatilisé. On porte ensuite à l'ébullition la masse formant un résidu brun-jaunâtre avec une nouvelle quantité d'éther de pétrole, jusqu'à ce que la masse entière soit convertie en une poudre granulée. Durant l'ébullition, la masse

doit être mélangée avec l'éther de pétrole d'une manière continue et rapide, de telle façon qu'elle devienne entièrement pénétrée. Après la séparation des matières grasses, la masse se boursouffle et, finalement, tombe en une poudre composée de podophyllotoxin impur et d'impuretés adhérentes.

Dans la méthode de préparation du podophyllotoxin cristallisé, la poudre obtenue est dissoute dans une petite quantité d'alcool, et on ajoute un excès considérable de chaux fraîchement éteinte; le mélange est alors évaporé au bain-marie jusqu'à siccité, en agitant continuellement. La poudre granulée obtenue par évaporation avec la chaux est finement pulvérisée, placée dans un flacon et chauffée au bain-marie avec de l'alcool absolu, ou, tout au moins, à 90°. L'alcool enlève ainsi le picropodophyllin au mélange calcique et la solution est placée sur un filtre préalablement chauffé. L'entonnoir et le filtre doivent de toute nécessité être chauffés avec de l'eau, parce qu'une quantité considérable de podophyllotoxin cristalliserait sur le filtre, se mêlerait avec la chaux et retarderait la filtration. Du liquide alcoolique suffisamment concentré, le picropodophyllin cristallise, par refroidissement, en cristaux soyeux, d'un blanc de neige. La poudre de chaux, restée sur le filtre, est chauffée assez longtemps avec une nouvelle quantité d'alcool, pour que par refroidissement, il puisse se séparer des aiguilles cristallines. Les cristaux de picropodophyllin sont rassemblés sur le filtre et lavés avec de l'alcool à 50°, auquel on a d'abord ajouté une solution aqueuse ou alcoolique d'ammoniaque. L'alcool à 50° dissout les mélanges des matières étrangères colorées, tandis que l'ammoniaque enlève les dernières traces d'acide picropodophyllinique. Les cristaux de picropodophyllin, soigneusement lavés, sont adhérents en une masse feutrée. Après dessiccation à une température modérée sur le filtre, les cristaux sont finalement obtenus en une masse d'un blanc de neige et d'un lustre soyeux.

Les solutions alcooliques du picropodophyllin sont d'une amertume intense. Les liqueurs alcooliques provenant de la filtration, ainsi que les eaux de lavage sont concentrées au bain-marie sous un petit volume et le picropodophyllin contenu dans ces eaux-mères cristallise.

PRÉPARATION DES AUTRES PRINCIPES CONTENUS DANS LE
PODOPHYLLIN OFFICINAL.

L'acide picropodophyllinique peut être isolé du picrophiltoxin en traitant ce dernier par l'eau ammoniacale. Il est cependant fort difficile d'obtenir cet acide à l'état pur et en quantité suffisante pour être soumis à l'analyse chimique; en effet, l'eau ammoniacale, qui est le seul réactif qu'on puisse employer pour l'isoler, cause sa décomposition.

L'acide podophyllinique résineux est séparé dans la méthode qu'on emploie pour obtenir le podophyllotoxin, lorsqu'on ajoute de l'éther à la solution chloroformique des matières impures. L'acide podophyllinique est obtenu absolument pur, lorsque le précipité produit par l'éther est de nouveau soigneusement lavé au moyen de l'éther, dans le but de séparer le podophyllotoxin; cette opération est cependant ennuyeuse, car le précipité doit être traité à différentes reprises par le chloroforme et l'éther.

Les matières grasses peuvent être retirées, à la fois, des solutions de l'éther de pétrole, qui restent de la préparation du podophyllotoxin. L'éther de pétrole est enlevé par distillation, ou chassé par évaporation, de telle sorte que les matières grasses cristallisables se séparent à la longue du résidu par cristallisation. Ces cristaux sont pressés dans du papier

buvard et purifiés par des solutions et des cristallisations répétées.

Podophylloquercetin. — Il peut être extrait de plusieurs variétés de podophyllin lorsque celui-ci n'a pas été préparé par l'emploi de l'eau d'alun. Tous les principes du podophyllin qui sont solubles dans le chloroforme et l'éther de pétrole sont d'abord séparés, le résidu séché est alors traité par l'éther, qui dissout surtout le podophylloquercetin avec de petites quantités seulement de produits étrangers mélangés. L'éther est alors chassé par évaporation à la température la plus basse possible, et le résidu jaunâtre, traité par l'acétate de plomb, avec lequel le podophylloquercetin forme une combinaison de couleur jaune soluble dans l'acide acétique. Cette combinaison est décomposée par la méthode usuelle; le podophylloquercetin s'empare de l'éther qui prend ainsi une coloration jaune, qui, exposée à l'air, se colore graduellement en vert. Traité par l'éther, il se précipite d'une solution ammoniacale sous la forme de cristaux microscopiques. Par la sublimation de la poudre jaune, obtenue en évaporant l'éther, il se forme des vapeurs jaunes qui, par refroidissement, se condensent dans un récipient sous la forme d'aiguilles cristallines d'un jaune brillant de podophylloquercetin.

En terminant, l'auteur appelle de nouveau l'attention sur ce fait, que l'action du podophyllin est due au picropodophyllin neutre et cristallisable qu'il contient, qui est dissous dans l'acide picropodophyllinique, constituant ensemble le podophyllotoxin résineux; mais il ne faut pas considérer ce dernier comme une combinaison chimique définie, comme le serait, par exemple, la combinaison d'un sel avec un acide. Les observations d'expérimentateurs antérieurs démontrent que l'action du podophyllin est diminuée ou détruite sous l'influence des alcalis, par ce fait que l'acide picropodophyllinique, avec lequel

le picropodophyllin est associé, devient par là neutralisé, rendant ainsi ce dernier insoluble.

Dans l'administration du podophyllin ou du podophyllotoxin toutefois, leur combinaison avec les alcalis, les savons, etc., doit être évitée; et, dans le cas où une dose trop forte a été donnée par inadvertance, un antidote convenable est la poudre de Sedlitz, la magnésie, ou toute autre substance alcaline, accompagnée d'une émulsion d'amandes douces avec de l'eau de laurier-cerise, ou simplement l'émulsion seule.

La dose normale du podophyllotoxin, pour un adulte, est basée sur les observations cliniques et sur les expériences faites sur les animaux. Elle est de un quart de grain, prise avant de se coucher, et répétée la nuit suivante, s'il y a lieu. Dans les constipations opiniâtres, un demi-grain peut être pris en une seule fois, mais le maximum de la dose ne doit pas excéder deux tiers de grain. La dose de deux grains et demi, si elle n'est pas fatale, est du moins considérée comme très-dangereuse et absolument inadmissible. Pour l'expérimentation rapide de la substance, on recommande la formule suivante:

Podophyllotoxin	grs. iiss
dissous dans alcool.	℥℥=f3v

à la dose de 30 gouttes pour un adulte dans du vin ou de l'eau-de-vie.

Pour les enfants, la dose doit être proportionnellement moindre et peut être prise dans une cuillerée d'eau sucrée ou du lait.

En finissant cette partie, on peut observer, d'une manière incidente, que l'auteur confirme les observations des expérimentateurs antérieurs, touchant l'absence complète d'un corps quelconque de nature alcaloïdale dans le podophyllum.

ACTION ET MODE D'EMPLOI DU PODOPHYLLUM.

De même que le principe des renonculacées, le podophyllin est volatil et se perd par la dessiccation. Hodgon et Lewis qui l'ont analysé lui ont reconnu une grande énergie. Ils ont remarqué qu'il pouvait déterminer une éruption pustuleuse du nez et des paupières chez les personnes qui le préparent.

Le Dr Daniel Welster rapporte le cas d'un jeune pharmacien de New-York qui, ayant eu à pulvériser pendant cinq heures de la résine de podophyllin dans un mortier d'une contenance assez considérable, qu'il n'avait pas pris la peine de couvrir, comme cela se fait généralement, fut atteint d'une affection de la conjonctive. Le lendemain matin, en lavant son visage, le pharmacien s'aperçut que ses yeux étaient rouges et que la peau qui les entourait était décolorée. Cette décoloration s'étendit sur toute la figure, sur la partie antérieure du cou. La nuit suivante, la douleur causée par l'inflammation de la conjonctive fut assez vive pour l'empêcher de dormir. Quand il se présenta à l'hôpital, toutes les parties qui avaient été exposées au contact de la poudre étaient d'un rouge jaunâtre avec œdème. La conjonctive oculaire était très-injectée, la pupille était contractée et il y avait de la photophobie. M. Welster instilla quatre fois et à quatre minutes d'intervalle une solution de sulfate d'atropine avant de parvenir à dilater la pupille. Le malade fut soumis à des lavages au borax, et, au bout d'un certain temps, les yeux étaient revenus à leur état normal; le visage lui-même avait repris sa teinte ordinaire. Lorsque l'opérateur ne prend pas de précautions suffisantes, l'accident cité plus haut peut se produire dans la pulvérisation d'un certain nombre de substances, les cantharides et l'euphorbe, par exemple.

En résumant les faits acquis touchant son mode d'action sur l'organisme, on peut établir que le podophyllin est à la fois éméto-cathartique, cholagogue, altérant, emménagogue ou anthelminitique, suivant les doses et les conditions pathologiques dans lesquelles il est administré. Le podophyllin tient à la fois du jalap, dont il possède à un degré supérieur les vertus cathartiques et de la rhubarbe dont il a, comme amer, les propriétés toniques. Le Dr Pietro da Venezia, après des expériences personnelles, compare les effets physiologiques de la podophylline avec ceux de la colchicine et propose de la substituer à cette dernière dans le cas où l'on a à redouter une irritation du tube digestif.

Le podophyllin est donné très-fréquemment sous forme de pilules, associé soit à la poudre de gingembre, soit au savon médicinal et à l'extrait de jusquiame. C'est environ douze heures après l'administration des pilules de podophyllin, que ses effets se font sentir. La connaissance de ce laps de temps nécessaire pour agir donne l'idée d'employer ce médicament chez les aliénés gâteux pour régulariser leurs selles involontaires.

L'action du médicament s'annonce, non par des coliques vives, comme l'aloès, non par des nausées ou des tranchées, comme le jalap, mais par des picotements et des chatouillements. Dans tous les cas, il y a absence de douleurs et simples tiraillements. A faible dose, c'est-à-dire de 0,10 à 0,30 centigrammes, la poudre de racine de podophylle a été employée par les médecins américains comme sédative dans les bronchites et les hémoptysies. Administrée aux doses de 0,50 centigrammes à 1 gramme, elle purge d'une manière certaine et avec une parfaite innocuité, même lorsque son usage est continué pendant un temps assez long. Les selles sont de nature bilieuse. A doses plus élevées, il agit d'une manière efficace pour l'expulsion des helminthes, mais il produit souvent alors des vomissements ou des coliques assez vives. On atténue cet inconvénient en mélan-

geant le podophyllin avec un stimulant tel que le gingembre ou le cardamome.

La dose ordinaire de l'extrait est de 0,15 à 0,30 centigr. Le D^r Blondeau a fait du podophyllum un purgatif d'un effet certain et très-actif qui remplace très-avantageusement le calomel dans le cas où l'on veut obtenir une purgation un peu vive et rapide. On donne, soit la poudre de la racine à la dose de 20 grains (1 gramme), soit la résine, sous forme de pilules, à la dose d'un quart, d'un demi et jusqu'à un grain (15, 25 milligrammes à 0,05 centigr.) On associe généralement la poudre de racine à la poudre de jusquiame que l'on fait également entrer dans la composition des pilules de podophylline, en y ajoutant du savon médicinal.

A l'exemple de M. Trousseau, son maître, M. Blondeau a obtenu de bons résultats en employant ce médicament. Employée seule, la podophylline lui a paru causer du malaise, des coliques, des évacuations diarrhéiques, tandis qu'associée à la belladone, elle ne produit que de bons résultats.

M. Blondeau a proposé la formule suivante :

Podophylline.....	0,02 centigr.
Extrait de belladone.....	0,01 —
Poudre de racine de belladone....	0,01 —

F. s. a. pour une pilule argentée, à prendre le soir avant de se mettre au lit.

Malgré les travaux des médecins américains et anglais sur le podophyllin, travaux que le *Bulletin de thérapeutique* a fait connaître, il y a quelques années, malgré la recommandation de Trousseau, si imposante pourtant, ce médicament a été négligé chez nous.

M. le D^r Constantin Paul a repris l'étude de cette substance et nous a fait connaître les résultats qu'il a obtenus de

son emploi dans le traitement de la constipation habituelle. Nous empruntons à son mémoire, lu à la Société de thérapeutique, les formules suivantes :

Voici comment M. le D^r Constantin Paul a administré le podophyllin. Il a commencé par prendre la formule déjà citée de Trousseau et Blondeau.

Deux de ces pilules suffisaient le plus ordinairement ; mais souvent les effets de la belladone se faisaient sentir ; et comme plusieurs de ses malades, les femmes surtout, étaient atteintes de névrosisme ou d'hystérie symptomatique, il remplaça alors la belladone par la jusquiame dans cette formule :

Podophyllin.....	0,01 centigr.
Extrait de jusquiame.....	0,01 —

Mais la jusquiame, ayant également donné des nausées, il n'a plus donné que le podophyllin seul. Après quelques tâtonnements, il est arrivé à fixer la dose moyenne à 3 centigr. par pilule pour une adulte, d'après la formule suivante :

Podophyllin.....	0,03 centigr.
Miel.....	Q. S.

Pour 1 pilule argentée.

Il fait prendre une de ces pilules tous les soirs au moment de se mettre au lit, et les malades obtiennent chaque matin une garde-robe naturelle sans qu'il y ait production de coliques ou de nausées. En commençant, il recommande, s'il y a lieu, de prendre deux pilules, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il y ait production de garde-robe. En général, les selles se sont produites le premier, ou, au plus tard, le second jour, avec une très-légère diarrhée ; puis à partir de ce moment, une seule pilule prise le soir a amené régulièrement une garde-robe le matin.

La racine de podophyllum paraît agir en excitant les glandes

mucipares de l'intestin et détermine une abondante expulsion de matières liquides.

D'après le D^r Eberle, qui l'a fréquemment employé, le podophyllum agit aussi bien que le jalap, et le D^r Burgon le trouve préférable au jalap dans les inflammations intestinales avec ténésme et tranchées qui exigent une prompte évacuation des matières. On l'emploie dans les fièvres intermittentes et bilieuses. Pour atténuer certains de ses effets, on se trouve bien de le mêler avec du calomel ou de la crème de tartre.

On administre la poudre à la dose de 10 à 12 grains.

Le podophyllum à la dose de 2 ou 3 grains.

L'extrait de podophyllin à la dose de 4 à 5 grains.

Dans le *Journal de Pharmacie d'Alsace-Lorraine*, M. le D^r H. Dobell a donné la formule d'une teinture de podophylline qu'il exempte des inconvénients ou des accidents qui suivent quelquefois l'administration de ce produit en pilules. Il attache à cette forme de médicament une efficacité tout-à-fait satisfaisante. Voici cette formule :

Podophyllin 0 gr. 10 centig.

Esprit de vin rectifié 60 —

Essence de gingembre 2 gouttes

à prendre par cuillerées à thé dans un verre d'eau, le soir avant le coucher, ou tous les deux, trois jours, suivant le besoin.

Le docteur anglais Louis Lewis nous rapporte un effet très-curieux du podophyllum sur le sens du goût :

J'ai fréquemment remarqué, dit-il, le singulier effet du podophyllin sur le sens du goût, lorsqu'il est administré en petites quantités et à doses répétées. Les malades m'ont raconté qu'ils ne pouvaient pas distinguer un aliment d'un autre pendant le traitement ; et la semaine dernière, une personne, à qui j'avais prescrit le podophyllin à la dose de $\frac{1}{30}$ de grain, pendant

trois jours consécutifs, vint me trouver après avoir pris trois doses. Elle avait la langue et les glandes voisines très-enflées, la salivation abondante; elle avait en outre entièrement perdu le sens du goût. Une forte dose, ou une dose purgative de la substance ne produisit pas ces résultats.

FIN

Vu, bon à imprimer :
Le professeur de pharmacie,
J.-L. SOUBEIRAN.

